

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2017-522579
(P2017-522579A)

(43) 公表日 平成29年8月10日 (2017.8.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 30/88 (2006.01)	GO 1 N 30/88 2 O 1 W	4 D O 1 7
BO 1 J 20/281 (2006.01)	GO 1 N 30/88 2 O 1 G	4 G O 6 6
BO 1 J 20/30 (2006.01)	GO 1 N 30/88 2 O 1 X	
BO 1 D 15/38 (2006.01)	BO 1 J 20/22 D	
BO 1 J 20/28 (2006.01)	BO 1 J 20/30	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-523195 (P2017-523195)	(71) 出願人 517018123 エイゼットワイビー エルエルシー A Z Y P , L L C アメリカ合衆国 7 6 0 1 2 テキサス州 、 アーリントン、 ラアク シャレー シーティ 6 1 1 6 1 1 L o c h C h a l e t C t . 、 A r l i n g t o n , T e x a s 7 6 0 1 2 U S
(86) (22) 出願日 平成27年7月17日 (2015.7.17)	
(85) 翻訳文提出日 平成29年2月22日 (2017.2.22)	
(86) 国際出願番号 PCT/US2015/041026	
(87) 国際公開番号 W02016/011425	
(87) 国際公開日 平成28年1月21日 (2016.1.21)	
(31) 優先権主張番号 62/025,713	(74) 代理人 100080160 弁理士 松尾 憲一郎
(32) 優先日 平成26年7月17日 (2014.7.17)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 液体クロマトグラフィーのための、新たな、超高効率の、表面多孔性粒子 (SPP) キラル相

(57) 【要約】

本発明は、液体クロマトグラフィーキラル分離のための新規な固定相に関する。特定の基礎となる支持体と、知られているある特定のクラスのキラル選択剤との、本発明による特定の組み合わせによって、従来から知られているあらゆる支持体により得られるものと比べて、はるかに優れたキラル (エナンチオマー) 分離がもたらされる。これらのキラル (エナンチオマー) 分離は、従来の支持体によって得られるものと比べて、効率 (理論段数) が著しく高く、分離度 (R_s) が著しく高く、保持時間が著しく短く、かつ選択性が同等またはわずかに高いという点で向上している。

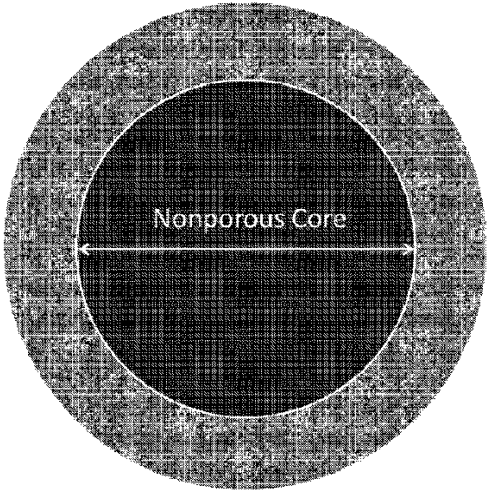


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

支持体とキラル固定相とを含む固定相。

【請求項 2】

支持体が、表面多孔性粒子 (S P P) を含む、請求項 1 に記載の固定相。

【請求項 3】

キラル固定相が、キラル選択剤を含む、請求項 1 に記載の固定相。

【請求項 4】

S P P が、約 0 . 5 μ m ~ 約 2 0 μ m の粒子径を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 5】

S P P が、約 1 . 3 μ m ~ 約 1 0 μ m の粒子径を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 6】

S P P が、約 1 . 7 μ m ~ 約 5 . 0 μ m の粒子径を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 7】

S P P が、約 1 . 7、約 2 . 7、および約 4 . 0 μ m からなる群から選択される粒子径を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 8】

S P P が、約 1 . 7 μ m の粒子径を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 9】

S P P が、約 2 . 7 μ m の粒子径を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 10】

S P P が、約 4 . 0 μ m の粒子径を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 11】

S P P が、約 1 0 0 ~ 約 3 0 0 のポアサイズを有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 12】

S P P が、約 1 0 0 ~ 約 1 5 0 のポアサイズを有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 13】

S P P が、約 1 1 0 ~ 約 1 3 0 のポアサイズを有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 14】

S P P が、約 1 2 0 のポアサイズを有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 15】

S P P が、約 1 5 0 m² / g ~ 約 5 0 0 m² / g の表面積を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 16】

S P P が、約 1 2 0 m² / g の表面積を有する、請求項 2 に記載の固定相。

【請求項 17】

キラル選択剤が、S P P に共有結合している、請求項 3 に記載の固定相。

【請求項 18】

キラル選択剤が、オリゴ糖および誘導体、環状オリゴ糖および誘導体、ペプチドおよび誘導体、糖ペプチドおよび誘導体、大環状糖ペプチドおよび誘導体、錯体、キラルクラウンエーテル、リガンド交換体、ならびにイオン交換体からなる群から選択される、請求項 3 に記載の固定相。

【請求項 19】

キラル選択剤が、シクロデキストリン、誘導体化シクロデキストリン、シクロフルクタン、誘導体化シクロフルクタン、テイコブラニン、バンコマイシン、テイコブラニンアグリコン、リストセチン A、ダルバパシン、ボロマイシン、DNB - フェニルグリシン、DNB - ジフェニルエチレンジアミン、DNB - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミド、DNB - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン、3 , 3 ' - ジフェニル - ビナフチル官能化 (functionalized) 18 - クラウン - 6、プロリン、ペニシラミン、ヒドロキシプロリン、キニーネ、誘導体化キニーネ、キニ

10

20

30

40

50

ジン、および誘導体化キニジンからなる群から選択される、請求項 3 に記載の固定相。

【請求項 20】

表面多孔性粒子に結合したキラル選択剤を含む、表面多孔性粒子に基づくキラル固定相。

【請求項 21】

キラル選択剤が、SPP に共有結合している、請求項 20 に記載の表面多孔性粒子。

【請求項 22】

キラル選択剤が、オリゴ糖および誘導体、環状オリゴ糖および誘導体、ペプチドおよび誘導体、糖ペプチドおよび誘導体、大環状糖ペプチドおよび誘導体、錯体、キラルクラウンエーテル、リガンド交換体、ならびにイオン交換体からなる群から選択される、請求項 20 に記載の表面多孔性粒子。

10

【請求項 23】

キラル選択剤が、シクロデキストリン、誘導体化シクロデキストリン、シクロフルクタン、誘導体化シクロフルクタン、テイコブラニン、バンコマイシン、テイコブラニンアグリコン、リストセチン A、ダルババシン、ボロマイシン、DNB - フェニルグリシン、DNB - ジフェニルエチレンジアミン、DNB - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミド、DNB - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン、3, 3' - ジフェニル - ビナフチル官能化 (functionalized) 18 - クラウン - 6、プロリン、ペニシラミン、ヒドロキシプロリン、キニーネ、誘導体化キニーネ、キニジン、および誘導体化キニジンからなる群から選択される、請求項 20 に記載の表面多孔性粒子。

20

【請求項 24】

キラル選択剤が、ネイティブもしくは誘導体化シクロフルクタン、またはネイティブもしくは誘導体化シクロデキストリンである、請求項 20 に記載の表面多孔性粒子。

【請求項 25】

誘導体化シクロデキストリンおよび誘導体化シクロフルクタンの誘導体化基が、アルカン (例えば、 $C_1 \sim C_{30}$ 直鎖アルカン、 $C_1 \sim C_{30}$ 分岐アルカン、 $C_1 \sim C_{30}$ 不飽和アルカン、 $C_1 \sim C_{30}$ 環状アルカン、ヘテロ原子 (例えば、N、S、O) を含む $C_1 \sim C_{30}$ の直鎖および / または環状アルカン)、または芳香族 (ベンジル、誘導体化ベンジル (例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化)、フェニル、誘導体化フェニル (例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化)、ナフチル、および誘導体化ナフチル (例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化)、またはビアリール) からなる群から選択される、請求項 24 に記載の表面多孔性粒子。

30

【請求項 26】

表面多孔性粒子に結合したキラル選択剤が、エーテル、カルバメート、チオエーテル、チオカルバメート、エステル、トリアゾール、または尿素結合によって結合する、請求項 20 に記載の表面多孔性粒子。

【請求項 27】

キラル選択剤が、大環状糖ペプチド、錯体、およびアニオン性交換体、カチオン性交換体、または両性イオン性交換体の中から選択される、請求項 20 に記載の表面多孔性粒子。

40

【請求項 28】

大環状糖ペプチドが、テイコブラニン、ボロマイシン、リストセチン A、ダルババシン、およびバンコマイシンの中から選択される、請求項 27 に記載の表面多孔性粒子。

【請求項 29】

錯体が、ジニトロベンゾイルフェニルグリシンである、請求項 27 に記載の表面多孔性粒子。

【請求項 30】

アニオン性交換体が、t - ブチルカルバモイル化キニーネである、請求項 27 に記載の表面多孔性粒子。

50

【請求項 3 1】

表面多孔性粒子およびキラル選択剤を含む、液体クロマトグラフィーキラル分離のための固定相支持体。

【請求項 3 2】

表面多孔性粒子に結合し、従来型の固定相支持体に対して、より高い効率、より高い分離度、より短い保持時間、および同等ないしより高い選択性を含む優れたキラルクロマトグラフィー結果をもたらす中または小サイズのキラル選択剤を有する、表面多孔性粒子。

【請求項 3 3】

支持体と、特に、表面多孔性粒子に結合し、または不可逆的に吸着され、ブラシ型キラル表面多孔性粒子を形成する、小ないし中サイズのキラル選択剤とを含み、それによって従来型の支持体に対して、より高い効率、より高い分離度、およびより短い保持時間を含む優れたキラルクロマトグラフィー結果をもたらす、液体クロマトグラフィーキラル分離のための固定相支持体。

【請求項 3 4】

キラル分子のエナンチオマーが分離するように、キラル分子を含む混合物を、表面多孔性粒子に基づくキラル固定相と接触させることを含む、少なくとも 1 つのキラル分子をエナンチオ分離する方法。

【請求項 3 5】

オリゴ糖および誘導体、環状オリゴ糖および誘導体、ペプチドおよび誘導体、糖ペプチドおよび誘導体、大環状糖ペプチドおよび誘導体、錯体、キラルクラウンエーテル、リガンド交換体、およびイオン交換体からなる群からキラル選択剤を選択すること、ならびにキラル選択剤を表面多孔性粒子に共有結合させること、それによって表面多孔性粒子キラル固定相を得ることを含む、表面多孔性粒子キラル固定相の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2014 年 7 月 17 日に出願された、米国仮特許出願第 62 / 025, 713 号に対する優先権の利益を主張し、その内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【0002】

本発明は、液体クロマトグラフィーキラル分離のための新規な固定相に関する。特定の基礎となる支持体と、知られているある特定のクラスのキラル選択剤との特定の組み合わせにより、従来から知られているあらゆる支持体によって得られるものと比べて、はるかに優れたキラル（エナンチオマー）分離がもたらされる。これらのキラル（エナンチオマー）分離は、従来の支持体によって得られるものと比べて、効率（理論段数）が著しく高く、分離度（ R_s ）が著しく高く、保持時間が著しく短く、かつ選択性が同等またはわずかに高いという点で向上している。

【0003】

液体クロマトグラフィーのための知られているキラル選択剤のクラスとしては、以下のものがあげられる：1．大環状型（例えば、シクロデキストリン、クラウンエーテル、シクロフルクタン、抗生物質、ペプチドなど）、2．錯体型（酸性、塩基性、および複合型）、3．ポリマー型（例えば、タンパク質、誘導体化セルロース、またはアミロース、キラル合成ポリマーなど）、および 4．他の種々の型（リガンド交換、イオン交換など）。上記に列挙したクラスの例は、以下の文献に開示されている（その各々は、参照により本明細書に組み込まれる）：D. W. Armstrong および W. De Mond、J. Chromatogr. Sci.、1984、22、411、D. W. Armstrong、米国特許第 4, 539, 399 号、D. W. Armstrong ら、Analytical Chem.、1990、62、1610、A. M. Stalcup ら、J.

Chromatogr., 1990, 513, 181, G. D. Y. Sogah および D. J. Cram, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 3038, T. Shinbo ら, J. Chromatogr., 1987, 405, 145, P. Sun ら, Anal. Chem., 2009, 81, 10215, P. Sun および D. W. Armstrong, J. Chromatogr. A, 2012, 1217, 4904, D. W. Armstrong ら, UTA09-42US(61341/390761) composition and methods for cyclofructans as separations agents, D. W. Armstrong ら, Anal. Chem., 1994, 66, 1473, D. W. Armstrong, 米国特許第5, 626, 757号, A. Berthod ら, Anal. Chem., 2000, 72, 1767, W. H. Pirkle および J. M. Finn, J. Org. Chem., 1981, 46, 2935, W. H. Pirkle ら, Chirality, 1991, 3, 183, W. H. Pirkle および C. J. Welch, J. Liq. Chromatogr., 1992, 115, 1947, J. Hermansson, J. Chromatogr., 1983, 269, 71, S. Allenmark ら, J. Chromatogr., 1983, 269, J. Haginaka ら, Anal. Chem., 1995, 67, 2579, Y. Okamoto ら, Chem. Lett., 1984, 739, Y. Okamoto ら, 米国特許第5, 202, 433号, Y. Okamoto ら, 米国特許第5, 679, 572号, Y. Okamoto ら, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 6971, Q. Zhong ら, J. Chromatogr. A, 2005, 1066, 55, X. Han ら, Chromatographia, 2006, 63, 13, V. A. Davankov および S. V. Rogozhia, J. Chromatogr., 1971, 60, 280, M. Lammerhofer および W. Lindner, J. Chromatogr. A, 1998, 829, 115。下記の表1を参照されたい。

10

20

30

【0004】

そこから分かるように、共有結合した小ないし中サイズのキラル選択剤だけが、本発明のために効果的に使用され得る。これは、部分的には、基礎となる支持体の特質に起因する。より大きなポリマー性キラル選択剤（上記クラスの3型）および吸着キラル選択剤は、無効であることが示されている（すなわち、これらが示す分離特性の増大は、あったとしても、わずかである）。

【0005】

キラル選択剤の大環状、錯体、および他の種々の型の例は、例えば、米国特許第4, 539, 399号、第5, 626, 757号、第7, 648, 636号で議論されている（これらの各内容は、参照により本明細書に組み込まれる）。キラル選択剤のポリマー型の例は、例えば、米国特許第7, 327, 101号、第7, 223, 334号、および第5, 679, 572号で議論されている（これらの各内容は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0006】

前記の基礎となる支持体は、「表面多孔性粒子」（SPP）または「コアシェル」粒子と呼ばれる。例えば、J. J. Destefano ら, J. Chromatogr. Sci., 2008, 46, 254, J. J. Destefano ら, J. Chromatogr. A, 2012, 1258, 76, S. Fekete ら, LCGC North America, 2014, 32, 420, 米国特許第7, 846, 337号、EP2008971ならびにF. Gritti および G. Guichon, J. Chromatogr. 2014を参照されたい。SPPの概略図および透過型電子顕微鏡写真については、それぞれ図1および2も参照されたい。SPPは、日常的な、アキラルな逆相分離（例えば、C18、またはC8結合相材料）のために、または（むき出しのシリカ、またはニトリル結合材料のような）順相分離のために、非常に有利であった。SPPを用いた高度なキラル分離は、全くうまくいっていない。実際に、このようなSPP支持体をキラル固

40

50

定相のために用いる唯一の試みにおいて、K . L o m s a d z e ら、J . C h r o m a t o g r . A、2012、1234、50に開示されているように、高度なキラル分離はなされていない（その内容は、参照により本明細書に組み込まれる）。本発明者らは、より大きな、ポリマー性の誘導体化セルロース系キラル選択剤を使用し、吸着させる試みがこの失敗の原因であることを見出した。このようなキラル選択剤の大きさ、量、および厚さによって、現在の表面多孔性粒子（SPP）支持体に要求される性能向上ができなくなっていた。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】SPPを示す概略図である。

10

【図2】SPPの透過型電子顕微鏡写真である。

【図3】シクロフルクタンキラル選択剤およびシクロフルクタン誘導体キラル選択剤の例である。

【図4】シクロデキストリンキラル選択剤およびシクロデキストリン誘導体キラル選択剤の例である。

【図5】大環状糖ペプチド（抗生物質）キラル選択剤の例である。

【図6】錯体キラル選択剤の例である。

【図7】リガンド交換キラル選択剤（ペニシラミン）の例である。

【図8】キラルイオン交換キラル選択剤の例である。

20

【図9】異なる直径を有する3種類のSPPの例の走査型電子顕微鏡写真である。

【図10】R/S-フェニルプロピオン酸のエナンチオマー分離である。

【図11】R/S-ミアンセリンのエナンチオマー分離である。

【図12】R,S-BINAMのエナンチオマー分離である。

【図13】R,S-BINAMのエナンチオマー分離である。

【図14】NOBINエナンチオマーの分離である。

【図15】1-(1-ナフチル)エチルアミンエナンチオマーの分離である。

【図16】Jacobson触媒のエナンチオマーの分離である。

【図17】(RR/SS)-ヒドロベンゾインエナンチオマーの分離である。

【図18】t-ブチルカルバモイル化キニーネに基づくSPP CSPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例である。

30

【図19】フィブロニルエナンチオマーの分離である。

【図20】フィブロニルのエナンチオマー分離に関する保持係数の比較である。

【図21】アムロジピンエナンチオマーの分離である。

【図22】2-フェニルプロピオン酸エナンチオマーの分離である。

【図23】クロルタリドン(chlorthaldone)エナンチオマーの分離である。

【図24】(1R,2S/1S,2R)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエタノールエナンチオマーの超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)分離である。

【図25】NOBINに関する段高さの依存性である。

【図26】FPP-CSPおよびSPP-CSPに関する、フィブロニルについての分析時間あたりの効率の、流速への依存性である。

40

【図27】FPP-CSPおよびSPP-CSPに関する、フィブロニルの分離度の、流速への依存性である。

【図28】イソプロピル化シクロフルクタン6に基づくSPP CSPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例である。

【図29】バンコマイシンに基づくSPP CSPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例である。

【図30】3,5-ジメチルフェニルカルバモイルシクロフルクタン7に基づくSPP CSPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例である。

【図31】テイコブラニンアグリコンに基づくSPPを用いた、高効率で高速なエナンチ

50

オマー分離の例である。

【図 3 2】ヒドロキシプロピレート - シクロデキストリンに基づく S P P を用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例である。

【図 3 3】テイコプラニンに基づく S P P を用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例である。

【図 3 4】D N B - フェニルグリシンに基づく S P P C S P を用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 8 】

本発明者らは、S P P キラル固定相 (C S P) の性能向上は、特に、結合した、または不可逆的に吸着された、比較的小ないし中サイズのキラル選択剤を使用して、より「ブラシ」型のキラル S P P を形成させることによって解決されることを見出した。この手法を用いることで、本出願人らは、これまでに報告されたいずれのものよりも、はるかに優れたエナンチオマー分離をもたらす S P P - C S P を得ることができた。実際に、驚いたことに、その分離は、F . G r i t t i および G . G u i c h o n 、 J . C h r o m a t o g r . A 、 2 0 1 4 、 1 3 4 8 、 8 7 ~ 9 6 (その内容は、参照により本明細書に組み込まれる) が開示しているように、理論的に予測された性能をしばしば上回ることが、結果によって示された。

【 0 0 0 9 】

【表 1】

ブラシ型キラル選択剤の例。

ブラシ型キラル選択剤のクラス	キラル選択剤の例
オリゴ糖、環状オリゴ糖、およびその誘導体	シクロデキストリン
	誘導体化シクロデキストリン
	シクロフルクタン
	誘導体化シクロフルクタン
ペプチド、糖ペプチド、大環状糖ペプチド、およびその誘導体	テイコプラニン
	バンコマイシン
	テイコプラニンアグリコン
	リストセチン A
	ダルババシン
	ボロマイシン
π 錯体	D N B - フェニルグリシン
	D N B - ジフェニルエチレンジアミン
	D N B - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミド
	D N B - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン
キラルクラウンエーテル	3 , 3 ' - ジフェニル - ビナフチル官能化 1 8 - クラウン - 6
リガンド交換体	プロリン、ペニシラミン、ヒドロキシプロリン
	キニーネ
イオン交換体	誘導体化キニーネ
	キニジン
	誘導体化キニジン

【 0 0 1 0 】

このような優位性のある、優れたキラル S P P 分離をもたらすことが示されたキラル選択剤の特定のクラスは、共有結合した、1 . 大環状 C S P 、 2 . 錯体 C S P 、ならびに 4 . 他の種々のリガンド交換およびイオン交換 C S P のいくつか、である。これらのキラル選択剤の例を図 3 ~ 8 に示す。

【0011】

以下の実施例に示すように、本発明のSPP-CSPは、標準的な直径が5 μ mおよび3 μ mの全多孔性粒子(FPP)と比較して、分析時間あたり7倍におよぶより高い効率(流速3mL/分において)、より速い分析、より高い分離度(Rs)、加えて同等からわずかに高い選択性をもたらす。SSP-CSPの優位性は、分析時間あたりの段数および分離度という観点から、より一層明確になる。示されているように、このことは、分析スケールおよび調製スケール(直径4または5 μ mのSPPを使用する)分離のいずれにおいても、ならびに超臨界/亜臨界流体キラルクロマトグラフィーにおいて、非常に有利である。

【0012】

さらに、SPPに基づくキラル固定相は、超高速なエナンチオマー分離(例えば、1~40秒未満の範囲)をもたらす/行うための、最も強力な手法となることが示されるであろう。このような高速分離は、ハイスループットスクリーニングのために、および調製用分離のスループット向上のために重要である。

【0013】

加えて、SPPの表面積は、FPPに比べて小さい。その結果、従来のFPP-CSPに比べて性能が高いSPPキラル固定相を作製するために必要とされるキラル選択剤(それらの中には非常に高価なものもある)が少なくなる。さらに、このようなSPP-CSPは、全粒子径の大きさが、約0.5~約20 μ m、好ましくは約1.3~約10 μ m、より好ましくは約1.7~約5.0 μ mの範囲のSPPで製造することができる。本発明によるSPP-CSPは、全粒子径が、例えば、約0.5 μ m、約0.6 μ m、約0.7 μ m、約0.8 μ m、約0.9 μ m、約1.0 μ m、約1.1 μ m、約1.2 μ m、約1.3 μ m、約1.4 μ mなどのSPPで製造することができる。いくつかの粒子、例えば約1.7、約2.7、および約4.0 μ mの粒子の走査型電子顕微鏡写真を図9に示す。

【0014】

本出願において、SPP上における性能が、FPP上における性能と比較される全てのCSPは、同じ化学反応および同じ条件下で製造された。

【実施例】

【0015】

無水トルエン、無水ピリジン、3-(トリエトキシシリル)プロピルイソシアネート、(3-グリシドキシプロピル)トリメトキシシラン、 α -シクロデキストリン、酸化プロピレン、ジニトロベンゾイルクロリド(dinitrobenzoyl chloride)、3,5-ジメチルフェニルイソシアネート(dimethylphenylisocyanate)、ナフチルエチルイソシアネート、アムロジピン、フィプロニル、2'-アミノ-1,1'-ビナフタレン-2-オール(NOBIN)、1,2-ジフェニルエチルアミン、酢酸(AA)、およびトリエチルアミン(TEA)は、シグマアルドリッチ社(ミルウォーキー、WI、USA)から購入した。シクロフルクタン6は、AZY(アーリントン、TX、USA)から供給された。HPLCグレードのアセトニトリル(ACN)、ヘプタン、エタノール(EtOH)、およびメタノール(MeOH)は、EMD(ギブスタウン、NJ)から入手した。全直径が5 μ mの全多孔性シリカは、100の平均ポアサイズ、および465m²/gの平均表面積を有する。表面多孔性シリカ粒子は2.7 μ mであり、1.7 μ mの固形コア、0.5 μ mの多孔性シェル、100のポアサイズ、および120m²/gの表面積を有する。直径が1.7 μ mおよび4.0 μ mのSPP粒子は、同様の表面積およびポアサイズを有する。

【0016】

イソプロピル置換シクロフルクタンキラル固定相は、SunおよびArmstrongによるP.Sunら、Anal.Chem.2009、81、10215、ならびにP.SunおよびD.W.Armstrong、J.Chromatogr.A、2012、1217、4904に記載された手順に従って合成した。シクロデキストリンに基づくCSPは、Armstrongの米国特許第4,539,399号に従って合成した。大環

10

20

30

40

50

状抗生物質 CSP は、Armstrong の米国特許第 5,626,757 号に従って合成した。錯体 CSP は、Armstrong または Pirkle (例えば、米国特許第 4,539,399 号、米国特許第 5,626,757 号、W.H.Pirkle および J.M.Finn, J.Org.Chem., 1981, 46, 2935、ならびに W.H.Pirkle ら、Chirality, 1991, 3, 183 を参照のこと)に従って合成した。リガンド交換 CSP は、誘導体化ペニシラミンとドデシルベンゾイルクロリド (dodecylbenzoyl chloride) とによって合成した。精製した産物は、次いで、比較のために C18 SPP および C18 FPP に不可逆的に吸着させた。イオン交換 CSP は、M.Lammerhofer および W.Lindner J., Chromatogr. A, 1998, 829, 115 に記載された Lammerhofer および Lindner の方法によって、キニーネまたはキニジンを固定化することにより製造した。SPP キラル固定相の具体例を以下に示す。

10

【実施例 1】

【0017】

シクロフルクタンに基づく SPP CSP の調製

シクロフルクタンは、18~24 個のヒドロキシル基を有する環状オリゴ糖である。これらのヒドロキシル基は、シクロフルクタン (またはシクロフルクタン誘導体) を SPP シリカに共有結合させるための、反応性官能基として使用することができる。シクロフルクタンは、ネイティブ形態で、または誘導体化形態で、キラル選択剤として使用することができる。シクロフルクタン分子の誘導体化は、SPP シリカ上へのシクロフルクタン分子の固定化の前に行ってもよく、または後に行ってもよい。誘導体化基は、本質的に、アルカン (例えば、直鎖アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、分岐アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、不飽和アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、環状アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、またはヘテロ原子 (例えば、N、S、O) を含む $C_1 \sim C_{30}$ の直鎖および / もしくは環状アルカン)、または芳香族 (ベンジル、誘導体化ベンジル (例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化)、フェニル、誘導体化フェニル (例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化)、ナフチル、誘導体化ナフチル (例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化)、またはビアリール) のいずれかであり、前記誘導体化基は、数々の化学結合 (例えば、エーテル結合、カルバメート結合、チオエーテル結合、チオカルバメート結合、エステル結合、トリアゾール結合、および尿素結合) によってシクロフルクタンに結合する。

20

30

【0018】

ネイティブおよび誘導体化シクロフルクタンは、同様にして、SPP シリカに結合する。まず、250 mL 丸底フラスコ中で、シクロフルクタン (3 mmol) を無水 DMF (60 mL) にアルゴンブランケット下で溶解した。次いで、3-トリエトキシシリルプロピルイソシアネート (4 mmol) および無水ピリジン (5 mL) を加え、反応容器を 90 に 5 時間加熱した。一方、SPP シリカ (4 g) をまずオープン (120) で 4 時間乾燥し、その後ディーン・スターク・トラップおよび 250 mL 丸底 2 口フラスコを用いて共沸蒸留 (トルエン、125 mL) した。反応容器を、両方とも一旦室温まで放冷させ、シクロフルクタン / DMF 溶液を SPP シリカ - トルエンスラリーに加え、得られた懸濁液を 16 時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した (トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。この方法によって、カルバメート結合したシクロフルクタン CSP が生じる。得られた SPP CSP を乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

40

【0019】

あるいは、同様にカルバメート結合を形成する第 2 の結合化学反応を用いてもよい。ここで、SPP シリカ (3 g) を 120 で 4 時間乾燥した。次いで、トルエンを加え、残存する水を、ディーン・スターク・トラップを用いて除去し、トルエン - SPP シリカスラリーを共沸蒸留した。懸濁液を放冷 (< 40) させ、1 mL の (3-アミノプロピル) トリエトキシシランをシリカ (3.3 g) - トルエン (125 mL) スラリーに加え、反応混合物を 4 時間還流した。その後、懸濁液をろ過し、洗浄 (トルエン、ジクロロメタ

50

ン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)し、乾燥してアミノ官能化SPPシリカを得た。次いで、1, 6 - ジイソシアネートヘキサン(2 mL)を乾燥アミノ - シリカトルエンスラリーに加え(アルゴン下)、それを氷浴で冷却した。全てのジイソシアネートを加えた後、反応混合物を70℃に5時間加熱した。その後、懸濁液をろ過し、洗浄(トルエン)し、最後にトルエン(無水、125 mL)およびTEA(10 mL)中に再懸濁した。最後に、シクロフルクタン(1 mmol)を無水DMF(25 mL)に溶解し、溶液をSPPシリカ懸濁液に加え、得られたスラリーを16時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。この方法により、カルバメート結合および尿素結合したシクロフルクタンCSPが生じる。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

10

【0020】

第3の結合戦略により、シクロフルクタンおよびその誘導体が、どのようにしてエーテル結合で固定化され得るかの例が示されることになる。まず、500 mL丸底フラスコ中で、シクロフルクタン(10 mmol)を300 mLの無水DMF中にアルゴンブランケット下で溶解した。次いで、1 gのNaHをこの溶液に加え、得られた懸濁液を、不活性環境中、室温で、30分間撹拌した。次に、未反応のNaHをすべてろ過して除き、ろ液を清浄な、乾燥した500 mL丸底フラスコに移し、そこに2 mLの3 - グリシドキシプロピルトリメトキシシランを加えた。この溶液を90℃に5時間加熱し、室温まで放冷させた。次に、この溶液を、乾燥SPPシリカ(21 g)が入った500 mL丸底2口フラスコに移し、得られた懸濁液を110℃に16時間加熱した。その後、反応物をろ過し、洗浄した(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

20

【実施例2】

【0021】

シクロデキストリンに基づくSPP CSPの調製

シクロデキストリンは、18 ~ 24個のヒドロキシル基を有する環状オリゴ糖である。これらのヒドロキシル基は、シクロデキストリン(またはシクロデキストリン誘導体)をSPPシリカに共有結合させるための、反応性官能基として使用することができる。シクロデキストリンは、ネイティブ形態で、または誘導体化形態で、キラル選択剤として使用することができる。シクロデキストリン分子の誘導体化は、SPPシリカ上へのシクロデキストリン分子の固定化の前に行ってもよく、または後に行ってもよい。誘導体化基は、本質的に、アルカン(例えば、直鎖アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、分岐アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、不飽和アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、環状アルカン $C_1 \sim C_{30}$ 、またはヘテロ原子(例えば、N、S、O)を含む $C_1 \sim C_{30}$ の直鎖および/もしくは環状アルカン)、または芳香族(ベンジル、誘導体化ベンジル(例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃官能化)、フェニル、誘導体化フェニル(例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃官能化)、ナフチル、誘導体化ナフチル(例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃官能化)、またはビアリール)のいずれかであり、前記誘導体化基は、数々の化学結合(例えば、エーテル結合、カルバメート結合、チオエーテル結合、チオカルバメート結合、エステル結合、トリアゾール結合、および尿素結合)によってシクロデキストリンに結合する。

30

40

【0022】

ネイティブおよび誘導体化シクロデキストリンは、同様にして、SPPシリカに結合する。まず、250 mL丸底フラスコ中で、シクロデキストリン(3 mmol)を無水DMF(60 mL)にアルゴンブランケット下で溶解した。次いで、3 - トリエトキシシリルプロピルイソシアネート(4 mmol)および無水ピリジン(5 mL)を加え、反応容器を90℃に5時間加熱した。一方、SPPシリカ(4 g)をまずオープン(120℃)で4時間乾燥し、その後ディーン・スターク・トラップおよび250 mL丸底2口フラスコを用いて共沸蒸留(トルエン、125 mL)した。反応容器を、両方とも一旦室温まで放冷させ、シクロデキストリン/DMF溶液をSPPシリカ - トルエンスラリーに加え、得

50

られた懸濁液を16時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）。この方法によって、カルバメート結合したシクロデキストリンCSPが生じる。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

【0023】

あるいは、同様にカルバメート結合を形成する第2の結合化学反応を用いてもよい。ここで、SPPシリカ（3g）を120℃で4時間乾燥した。次いで、トルエンを加え、残存する水を、ディーン・スターク・トラップを用いて除去し、トルエン-SPPシリカスラリーを共沸蒸留した。懸濁液を放冷（<40℃）させ、1mLの（3-アミノプロピル）トリエトキシシランをシリカ（3.3g）-トルエン（125mL）スラリーに加え、反応混合物を4時間還流した。その後、懸濁液をろ過し、洗浄（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）し、乾燥してアミノ官能化SPPシリカを得た。次いで、1,6-ジイソシアネートヘキサン（2mL）を乾燥アミノ-SPPシリカトルエンスラリーに加え（アルゴン下）、それを氷浴で冷却した。全てのジイソシアネートを加えた後、反応混合物を70℃に5時間加熱した。その後、懸濁液をろ過し、洗浄（トルエン）し、最後にトルエン（無水、125mL）およびTEA（10mL）中に再懸濁した。最後に、シクロデキストリン（1mmol）を無水DMF（25mL）に溶解し、溶液をSPPシリカ懸濁液に加え、得られたスラリーを16時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）。この方法により、カルバメート結合および尿素結合したシクロデキストリンCSPが生じる。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

10

20

【0024】

第3の結合戦略により、シクロデキストリンおよびその誘導体が、どのようにしてエーテル結合で固定化され得るかの例が示されることになる。まず、500mL丸底フラスコ中で、シクロデキストリン（10mmol）を300mLの無水DMF中にアルゴンブランケット下で溶解した。次いで、1gのNaHをこの溶液に加え、得られた懸濁液を、不活性環境中、室温で、30分間撹拌した。次に、未反応のNaHをすべてろ過して除き、ろ液を清浄な、乾燥した500mL丸底フラスコに移し、そこに2mLの3-グリシドキシプロピルトリメトキシシランを加えた。この溶液を90℃に5時間加熱し、室温まで放冷させた。次に、この溶液を、乾燥SPPシリカ（21g）が入った500mL丸底2口フラスコに移し、得られた懸濁液を110℃に16時間加熱した。その後、反応物をろ過し、洗浄した（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

30

【実施例3】

【0025】

糖ペプチドに基づくSPP CSPの調製

大環状糖ペプチド（例えば、テイコブラニン、ボロマイシン、リストセチンA、ダルバシン、およびバンコマイシン）は、糖ペプチド（または糖ペプチドアナログ、例えばテイコブラニンアグリコン）をSPPシリカに共有結合させるために使用することができる、アミン官能基およびヒドロキシル官能基を有している。大環状糖ペプチドをSPPシリカ上に化学的に固定化するために使用することができる、数々の結合化学反応が存在する（例えば、エーテル、カルバメート、チオエーテル、チオカルバメート、エステル、トリアゾール、および尿素）。下記に、キラル選択剤のモデルとしてテイコブラニンを用いた、結合戦略の例を示す。

40

【0026】

まず、250mL丸底フラスコ中で、テイコブラニン（3mmol）を無水DMF（60mL）にアルゴンブランケット下で溶解し、TEA（3mL）を加えた。次いで、3-トリエトキシシリルプロピルイソシアネート（4mmol）を加え、反応容器を90℃に5時間加熱した。一方、SPPシリカ（4g）をまずオープン（120℃）で4時間乾燥

50

し、その後ディーン・スターク・トラップおよび250 mL丸底2口フラスコを用いて共沸蒸留(トルエン、125 mL)した。反応容器を、両方とも一旦室温まで放冷させ、テイコブラニン/DMF溶液をSPPシリカ-トルエンスラリーに加え、得られた懸濁液を16時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。この方法によって、カルバメート結合したテイコブラニンCSPが生じる。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

【0027】

あるいは、同様にカルバメート結合を形成する第2の結合化学反応を用いてもよい。ここで、SPPシリカ(3 g)を120 で4時間乾燥した。次いで、トルエンを加え、残存する水を、ディーン・スターク・トラップを用いて除去し、トルエン-SPPシリカスラリーを共沸蒸留した。懸濁液を放冷(<40)させ、1 mLの(3-アミノプロピル)トリエトキシシランをシリカ(3.3 g)-トルエン(125 mL)スラリーに加え、反応混合物を4時間還流した。その後、懸濁液をろ過し、洗浄(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)し、乾燥してアミノ官能化SPPシリカを得た。次いで、1,6-ジイソシアネートヘキサン(2 mL)を乾燥アミノ-シリカトルエンスラリーに加え(アルゴン下)、それを氷浴で冷却した。全てのジイソシアネートを加えた後、反応混合物を70 に5時間加熱した。その後、懸濁液をろ過し、洗浄(トルエン)し、最後にトルエン(無水、125 mL)中に再懸濁し、TEA(10 mL)を加えた。最後に、テイコブラニン(1 mmol)を無水DMF(25 mL)に溶解し、溶液をSPPシリカ懸濁液に加え、得られたスラリーを16時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。この方法により、カルバメート結合および尿素結合したテイコブラニンCSPが生じる。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

10

20

【0028】

第3の結合戦略により、テイコブラニンおよびその誘導体が、どのようにしてエーテル結合で固定化され得るかの例が示されることになる。まず、500 mL丸底フラスコ中で、テイコブラニン(10 mmol)を300 mLの無水DMF中にアルゴンブランケット下で溶解した。次いで、1 gのNaHをこの溶液に加え、得られた懸濁液を、不活性環境中、室温で、30分間撹拌した。次に、未反応のNaHをすべてろ過して除き、ろ液を清浄な、乾燥した500 mL丸底フラスコに移し、そこに2 mLの3-グリシドキシプロピルトリメトキシシランを加えた。この溶液を90 に5時間加熱し、室温まで放冷させた。次に、この溶液を、乾燥SPPシリカ(21 g)が入った500 mL丸底2口フラスコに移し、得られた懸濁液を110 に16時間加熱した。その後、反応物をろ過し、洗浄した(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。得られたSPP CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

30

【実施例4】

【0029】

錯体に基づくSPP CSPの調製

40

錯体に基づくSPPキラル固定相は、数々の結合技術によって作製することができる。ここで、錯体に基づくSPPキラル固定相を作製するための、結合戦略(strategies)の3つの例を示す。示されるキラル選択剤の第1のモデルは、ジニトロベンゾイルフェニルグリシンである。この例は、数々の、芳香族誘導体化アミノ酸に基づくSPP CSPを製造するために使用することができる技術を示す。

【0030】

まず、アミノプロピル官能化シリカを調製した。SPPシリカ(20 g)を500 mL丸底2口フラスコに入れ、325 mLのトルエンを加えた。残存する水を、ディーン・スターク・トラップ用いて除去し、トルエン-SPPシリカスラリーを共沸蒸留した。懸濁液を放冷(<40)させ、1.6 mLの(3-アミノプロピル)トリエトキシシランを

50

シリカ - トルエンスラリーに加え、反応混合物を 15 時間還流した。その後、懸濁液をろ過し、洗浄（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）し、乾燥してアミノ官能化 S P P シリカを得た。次に、R - (-) - N - (3 , 5 - ジニトロベンゾイル) - フェニルグリシン (5 g) を 100 mL の T H F に溶解し、溶液を、5 g のアミノプロピル S P P シリカが入った 250 mL 丸底 2 口フラスコに加えた。次いで、懸濁液に E E D Q (4 g) を加え、反応液を室温で 16 時間攪拌した。その後、反応物をろ過し、洗浄した（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）。得られた S P P C S P を乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

【 0 0 3 1 】

D N B - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミドキラル選択剤は、初め、シリカへの結合に使用することができるオレフィン官能基を有している。以下の 2 つの結合戦略は、末端アルケンを有する、あらゆるブラシ型キラル選択剤、および 錯体キラル選択剤に適用することができる。第 1 の方法は、オレフィンの直接ヒドロシリル化を必要とし、次いでシリカ上に固定化される。具体的には、オレフィン形態の D N B - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミドを D C M (10 mL) に溶解し、I P A (10 mL) および酢酸 (0 . 5 mL) が入った 100 mL 丸底フラスコに加えた。次いで、ヘキサクロロ白金酸 (5 mg) をフラスコに加え、反応液を 65 °C に 30 分間加熱した。その後、反応溶液を室温まで冷却し、トリエトキシシラン (2 mmol) を加えた。得られた溶液を 5 時間加熱還流し、その後溶液を除去した。エトキシシリル化した粗製物を無水ピリジン (25 mL) に溶解し、S P P シリカ (4 g) - トルエン (100 mL) スラリーに加えた。懸濁液を終夜還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）。得られた S P P C S P を乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

【 0 0 3 2 】

あるいは、オレフィンの D N B - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミドキラル選択剤を、フリーラジカル開始剤を使用することによって、メルカプト官能化 S P P シリカ上に導入することができる。これを行うために、まず、S P P シリカ (20 g) を、325 mL のトルエンが入った 500 mL 丸底 2 口フラスコに入れて、メルカプトプロピルシリカを製造した。残存する水を、ディーン・スターク・トラップ用いて除去し、トルエン - S P P シリカスラリーを共沸蒸留した。懸濁液を放冷 (< 40 °C) し、1 . 6 mL の (3 - メルカプトプロピル) トリエトキシシランをシリカ - トルエンスラリーに加え、反応混合物を 15 時間還流した。その後、懸濁液をろ過、洗浄（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）し、乾燥してメルカプト官能化 S P P シリカを得た。次いで、メルカプトプロピル S P P シリカ (6 g) を T H F (200 mL) でスラリー化し、オレフィン (4 g) を A I B N (400 mg) と共に加えた。得られた懸濁液を 15 時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した（トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン）。得られた S P P C S P を乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

【 実施例 5 】

【 0 0 3 3 】

イオン交換に基づく S P P C S P の調製

イオン交換 S P P に基づく C S P は、本質的に、アニオン性、カチオン性、または両性イオン性であり得る。電荷を持ち、S P P シリカに結合できるあらゆるブラシ型キラル選択剤を、イオン交換キラル選択剤として使用し得る。簡単に言えば、イオン交換キラル選択剤 (t - ブチルカルバモイル化キニーネ) の例を、C S P のモデルとして使用し得る。キニーネは、S P P シリカに結合するために使用することができるヒドロキシル基を有しているが、この場合には、ヒドロキシル基は、まず t - ブチルイソシアネートで誘導体化される。ヒドロキシル基を誘導体化した後も、キニーネは、S P P シリカに結合するため

10

20

30

40

50

に使用することができる第3級アミンおよび末端アルケンを依然として有している。陰イオン交換特性を維持するために、アミン基はフリーのままであるべきである。よって、キニーネ誘導体は、末端アルケンによって結合される。キニーネをSPPシリカに化学結合するために用いられる方法が2つある。第1の方法は、オレフィンの直接ヒドロシリル化を必要とし、次いでシリカ上に固定化される。具体的には、オレフィン形態のt-ブチルキニーネを、酢酸(0.5 mL)が入った100 mL丸底フラスコ中でIPA(10 mL)に溶解した。次いで、ヘキサクロロ白金酸(5 mg)をフラスコに加え、反応液を65℃に30分間加熱した。その後、反応溶液を室温まで冷却し、トリエトキシシラン(2 mmol)を加えた。得られた溶液を5時間加熱還流し、その後溶液を除去した。エトキシシリル化した粗製物を無水ピリジン(25 mL)に溶解し、SPPシリカ(4 g)-トルエン(100 mL)スラリーに加えた。懸濁液を終夜還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。得られたSPP-CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

10

【0034】

あるいは、オレフィンのt-ブチルカルバモイル化キニーネキラル選択剤を、フリーラジカル開始剤を使用することによって、メルカプト官能化SPPシリカ上に付加することができる。これを行うために、まず、SPPシリカ(20 g)を、325 mLのトルエンが入った500 mL丸底2口フラスコに入れて、メルカプトプロピルシリカを製造した。残存する水を、ディーン・スターク・トラップ用いて除去し、トルエン-SPPシリカスラリーを共沸蒸留した。懸濁液を放冷(<40℃)し、1.6 mLの(3-メルカプトプロピル)トリエトキシシランをシリカ-トルエンスラリーに加え、反応混合物を15時間還流した。その後、懸濁液をろ過、洗浄(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)し、乾燥してメルカプト官能化SPPシリカを得た。次いで、メルカプトプロピルSPPシリカ(6 g)をTHF(200 mL)でスラリー化し、オレフィン(4 g)をAIBN(400 mg)と共に加えた。得られた懸濁液を15時間還流した。その後、反応物をろ過し、洗浄した(トルエン、ジクロロメタン、イソプロパノール、メタノール、水、アセトン)。得られたSPP-CSPを乾燥し、次いでステンレス鋼管中にスラリー充填した。

20

【0035】

使用したクロマトグラフシステムは、ダイオードアレイ検出器、オートサンプラー、およびクォータナリポンプから構成されるアジレント1260 HPLC(アジレント・テクノロジー社、サンタクララ、CA、USA)である。全てのHPLC実験において、注入量は0.5 µLであった。移動相は、真空下で5分間超音波処理して脱気した。分析物は、メタノールに溶解するか、適当な移動相に溶解した。分析物の原液は、必要であれば、移動相でさらに希釈した。極性有機溶媒モード、順相モード、および逆相モードで用いた移動相を、各例の下に示す。

30

【0036】

異なる固定相の性能を比較する場合、重要なパラメーターは、1.分離時間、2.効率(Nまたは理論段数)、3.選択性(α)、4.分離度(Rs)、および5.ピーク形状、である。SPPに基づくキラル固定相が、全多孔性粒子(FPP)に基づく従来型のキラル固定相に対して優位なのは、これらのパラメーターのほとんど、また、しばしば全てが、本特許に含まれる種類のキラル選択剤のためのSPPに有利であるという点である。現在、ほとんどのキラル分離で用いられている従来型FPP粒子は、直径5 µmの粒子である。このような従来型粒子とSPP粒子のCSP、その特性、およびキラル選択剤(イソプロピルCF6の)導入量の比較を、下記の表2に示す。

40

【0037】

【表 2】

F P PおよびS P P上に生じさせたC S Pに関する粒子特性および元素分析の例

種類	粒度 (μm)	ポア サイズ (\AA)	表面積 (m^2/g)	C (%)	N (%)	$\mu\text{mol}/\text{m}^2$ ^a	選択剤 導入量 ^a (%)
F P P	5	93	465	14.1	1.1	0.77	32.2
S P P	2.7	120	120	6.2	0.9	0.88	13.1

^a 元素分析によって測定したCの割合(%)から算出した値

10

【0038】

本発明によれば、S P Pのポアサイズは、約100 ～約300、好ましくは約100 ～約150、より好ましくは約110 ～約130の範囲である。本発明によるS P Pは、約120のポアサイズを有する。また、本発明によれば、S P Pの表面積は、約100 m^2/g ～約500 m^2/g 、好ましくは約100 m^2/g ～約400 m^2/g 、約100 m^2/g ～約300 m^2/g 、または約100 m^2/g ～約200 m^2/g 、より好ましくは約110 m^2/g ～約150 m^2/g の範囲である。本発明によるS P Pの表面積は、約120 m^2/g である

【0039】

20

S P Pの表面積はF P Pと比較してはるかに小さいが、にもかかわらず、S P Pで、キラル選択剤についてより高い相対的被覆度(すなわち $\mu\text{mol}/\text{m}^2$)が実際に得られたことに注目されたい。これは、非ポリマー型である1、2、および4のC S Pについて、同等の、また、しばしばより高い選択性()を実現する上で、より重要な因子である。また、これは、優れた性能を有するカラムを製造するために必要な、高価なキラル選択剤がはるかに少量であることを示し、このことは、これらのS P P C S Pの、別の重要なパラメーターである。

【0040】

本発明によるS P P C S Pが、比較用のF P Pに対して、同等ないしより高いエナンチオマー選択性()を有することを表す例を図10および11に示す。図10は、5および3 μm のF P P、ならびに2.7 μm のS P Pに結合したヒドロキシプロピル-シクロデキストリンキラル選択剤に関する、単一組成の移動相条件を用いた、R/S-フェニルプロピオン酸のエナンチオマー分離の比較である。S P P相が効率を顕著に改善するのみならず、選択性も改善することに注目することが重要である。単一組成の移動相は、10 mM NH_4OAc pH 4.1 / ACN (75/25)であった。流速は1.0 mL/分であり、UV 254 nmで検出した。図11は、5 μm のF P P、および2.7 μm のS P Pに結合したパンコマイシンキラル選択剤を用いた、R/S-ミアンセリンのエナンチオマー分離を示す。S P P相において、エナンチオマー選択性(a)が改善し、保持時間がより短いことに注目することが重要である。メタノールおよび0.05%ギ酸アンモニウム単一組成の移動相を用いた。流速は1.0 mL/分であり、UV 254 nmで検出した。

30

40

【0041】

S P P C S Pに関する優れた換算理論段高さ(h)、およびよりよいピーク形状を表すデータを下記の表に示す。この「h」が小さいほど、カラムの充填はより適切である可能性があり、それによってより高い効率、すなわちより高い理論段数をもたらされることに注目されたい。

【0042】

【表 3】

理論段数/m (N/m)、換算理論段高さ (h)、および USP テーリング係数の比較 (1, 3-ジニトロベンゼン (アキラル標準物質) を使用、ヘプタン-エタノール (70 : 30)、換算速度 4.5 (2.7 μ m SPP は 1 mL/分、5 μ m FPP は 0.6 mL/分))

固定相	N/m	h	テーリング係数
固定相を 2.7 μ m SPP に結合			
CF6-P	172,000	2.2	1.1
CF7-DMP	221,000	1.6	1.2
テイコブラニン	165,000	2.3	1.0
テイコブラニンアグリコン	133,000	2.8	1.3
バンコマイシン	173,000	2.1	0.9
ヒドロキシプロビル- β -シクロデキストリン	181,000	2.0	1.3
5.0 μ m FPP が充填された市販のカラム (25 \times 0.46 cm)			
LARIHC CF6-P	70,000	2.9	1.1
LARIHC CF7-DMP	59,000	3.4	1.2
Chirobiotic-T	54,000	3.7	0.9
Chirobiotic-TAG	50,000	4.0	1.1
Chirobiotic-V	57,000	3.5	0.9
Cyclobond I 2000 HP-RSP	37,000	5.4	1.1

【0043】

【表 4】

SPP の優れた換算理論段高さ (h) およびピーク形状を示すデータ典型的には、FPP に基づく CSP は、3~6 の範囲の「h 値」を有する。「h」が小さいほど、カラムがより適切に充填されていることを示す。

CSP および SPP CSP のクラス	h	テーリング係数
<u>オリゴ糖</u>		
イソプロビル化シクロフルクタン 6	2.2	1.1
3, 5-ジメチルフェニルシクロフルクタン 7	1.6	1.2
ヒドロキシプロビル- β -シクロデキストリン	2.0	1.3
<u>糖ペプチド</u>		
テイコブラニン	2.3	1.0
バンコマイシン	2.1	0.9
テイコブラニンアグリコン	2.8	1.3
<u>π 錯体</u>		
DNB-N- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロフエナントレン-4-イル) ベンズアミド	1.8	1.2
DNB-フェニルグリシン	1.8	1.1
<u>キラルクラウンエーテル</u>		
シクロフルクタン 6	1.6	1.0
<u>イオン交換</u>		
イソプロビル化キニーネ	2.2	1.4

【0044】

図 12 は、SPP に基づく CSP (図 12 の下側の曲線) と同じ移動相とを用いた R, S-BINAM のエナンチオマー分析についての、優れた効率 (N)、分離度 (Rs)、

10

20

30

40

50

およびより短い分析時間を示す。より具体的には、図 12 は、SPP および FPP に結合したイソプロピル化シクロフルクタン 6 による、 1.0 mL / 分 、 $T_{c.0.1} = 25$ における、R, S - BINAM のエナンチオマー分離を示す。全てのカラムは、 $5 \text{ cm} \times 0.46 \text{ cm}$ (直径) であった。ヘプタン - エタノール (92 : 8) の単一組成移動相 (MP) モードを用いた。

【0045】

図 13 は、移動相組成を、保持時間が同等となるように調節した他は、図 12 と同様の分離を示す。この場合には、SPP に基づく CSP (下側の曲線) の性能は、全多孔性粒子 (FPP) に基づく固定相と比較して、より一層高い。これらのエナンチオマー分離は、SPP および FPP に結合したイソプロピル化シクロフルクタン 6 を用いて、 1.0 mL / 分 、 $T_{c.0.1} = 25$ で実施した。全てのカラムは、 $5 \text{ cm} \times 0.46 \text{ cm}$ (直径) であった。分離は、分析時間が一定で、各カラムについて移動相組成を変えて実施した。移動相 (MP) = (i) ヘプタン - エタノール (82 : 18)、(ii) ヘプタン - エタノール (85 : 15)、(iii) ヘプタン - エタノール (82 : 18)、および (iv) ヘプタン - エタノール (92 : 8) であった。

10

【0046】

図 14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、および 24 は、現在市販されている同じキラル選択剤を用いた FPP と比較して、より高い効率、より高い分離度、およびより速い分析時間をもたらす種々の SPP に基づく CSP の能力の追加の例である。

20

【0047】

図 14 は、FPP および SPP に結合したイソプロピル化シクロフルクタン 6 キラル選択剤を用いた、NOBIN エナンチオマーの分離を示す。移動相は、ヘプタン / エタノール (95 / 5) であった。SPP - CSP を用いた分離はほぼ半分の時間で完了したが、どちらのクロマトグラムでも観測された分離度に注目されたい。このような優位性は、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

【0048】

図 15 は、FPP および SPP に結合したイソプロピル化シクロフルクタン 6 キラル選択剤を用いた、1 - (1 - ナフチル) エチルアミンエナンチオマーの分離を示す。移動相は、0.3% の酢酸 (AA) および 0.2% のトリエチルアミン (TEA) を含む、アセトニトリル / メタノール (60 / 40) であった。SPP - CSP を使用した場合に、分離度および効率が向上したことに注目されたい。また、SPP - CSP を用いて分離を行った場合、分析時間が大幅に短かった。優位性には、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされたことが含まれる。

30

【0049】

図 16 は、FPP および SPP に結合したヒドロキシプロピル - シクロデキストリンキラル選択剤を用いた、Jacobsen 触媒のエナンチオマーの分離を示す。移動相は、ACN / メタノール (95 / 5) であった (流速: 1.0 mL / 分)。SPP - CSP を用いた分離がほぼ半分の時間で完了したが、SPP では分離度がより高いことに注目されたい。このような優位性は、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

40

【0050】

図 17 は、FPP および SPP に結合したヒドロキシプロピル - シクロデキストリンキラル選択剤を用いた、(RR / SS) - ヒドロベンゾインエナンチオマーの分離を示す。移動相は、 10 mM NH_4OAc (pH 4.1) / ACN (75 / 25) であった (流速: 1.0 mL / 分)。SPP - CSP を用いた分離がほぼ半分の時間で完了したが、どちらのクロマトグラムでもベースライン分離が観測されたことに注目されたい。このような優位性は、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

【0051】

50

図 18 は、*t*-ブチルカルバモイル化キニーネに基づく SPP - CSP を用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。100 mM NH₄OAc : MeOH (20 : 80) (混合液は、酢酸で pH₀ 6.0 に合わせた)、1.0 mL / 分、22。

【0052】

図 19 は、FPP および SPP に結合したイソプロピル化シクロフルクタン 6 キラル選択剤を用いた、フィプロニルエナンチオマーの分離を示す。移動相は、ヘプタン / エタノール (95 / 5) であった。SPP - CSP を使用した場合に、分離度および効率が向上したことに注目されたい。また、SPP - CSP を用いて分離を行った場合、分析時間が大幅に短かった。優位性は、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

【0053】

図 20 は、FPP および SPP に結合したイソプロピレート化キラル選択剤を用いた、フィプロニルのエナンチオマー分離に関する保持係数の比較を示す。移動相組成は、全ての化合物の保持が同様になるように変化させた。FPP クロマトグラムについては、移動相は、ヘプタン / エタノール (92 / 8) であった。SPP クロマトグラムについては、移動相は、ヘプタン / エタノール (95 / 5) であった。どちらの場合も、流速は、1.0 mL / 分であった。この例は、SPP - CSP を用いた場合に、分離性能が総合的に向上することを明確に実証する。SPP - CSP について、分離度が大幅に向上していることに注目されたい。

【0054】

図 21 は、FPP および SPP に結合したイソプロピル化シクロフルクタン 6 キラル選択剤を用いた、アムロジピンエナンチオマーの分離を示す。移動相は、0.3 % の酢酸 (AA) および 0.2 % のトリエチルアミン (TEA) を含む、アセトニトリル / メタノール (80 / 20) であった。SPP - CSP を用いた分離はほぼ半分の時間で完了したが、どちらのクロマトグラムでも同等の分離度が観測されたことに注目されたい。このような優位性は、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

【0055】

図 22 は、FPP および SPP に結合したヒドロキシプロピル - シクロデキストリンキラル選択剤を用いた、2 - フェニルプロピオン酸エナンチオマーの分離を示す。移動相は、10 mM NH₄OAc (pH 4.1) / ACN (75 / 25) であった (流速 : 1.0 mL / 分)。SPP - CSP を用いた分離はほぼ半分の時間で完了したが、どちらのクロマトグラムでも同等の分離度が観測されたことに注目されたい。このような優位性は、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

【0056】

図 23 は、FPP および SPP に結合したヒドロキシプロピル - シクロデキストリンキラル選択剤を用いた、クロルタリドン (chlorthalidone) エナンチオマーの分離を示す。SPP - CSP を用いた分離はほぼ半分の時間で完了したが、どちらのクロマトグラムでもベースライン分離が観測されたことに注目されたい。移動相は、10 mM NH₄OAc (pH 4.1) / ACN (85 / 15) であった (流速 : 1.0 mL / 分)。このような優位性は、SPP によって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

【0057】

図 24 は、SFC における、FPP および SPP に結合したイソプロピル化シクロフルクタン 6 キラル選択剤を用いた、(1R, 2S / 1S, 2R) - 2 - アミノ - 1, 2 - ジフェニルエタノールエナンチオマーの SFC 分離を示す。移動相は、二酸化炭素 / メタノール (80 / 20) (0.3 % の TFA および 0.2 % の TEA をメタノールに加えた) であった。SPP - CSP を使用した場合に、分離度および効率が向上したことに注目されたい。また、SPP - CSP を用いて分離を行った場合、分析時間が大幅に短かった。

10

20

30

40

50

優位性は、SPPによって、選択性の低下を伴うことなく、効率の向上がもたらされた結果である。

【0058】

SPPに基づく固定相に関する、上記した全ての優位性は、FPPに対して、SPPは独特な構造であることによる。図25は、理論段相当高さ(H)対移動相の線速度のvan Deemterプロットである。「H」は、小さいほどよく、高流速における曲線の上昇が急峻でないほどよい。このような速度論的解析において、SPPは、明らかに、はるかに高い性能を示す。FPP-CSPPおよびSPP-CSPPに関する、NOBINについての段高さ(最初に溶出したエナンチオマーに基づく)の、流速への依存性。分離条件は、どちらのCSPPについても同じである。結合したイソプロピル化シクロフルクタン6キラル選択剤を用いた。SPPに基づくCSPPに関して、高流速(例えば、3.0 mL/分)において効率低下が抑制され、それが高速分離を行う際に非常に有利であることに注目することが重要である。

10

【0059】

図26は、FPP-CSPPおよびSPP-CSPPに関する、フィブロニルについての分析時間あたりの効率(最初に溶出したエナンチオマーに基づく)の、流速への依存性のプロットである。SPPはより優れていることが、明確に示されている。分離条件は、いずれのCSPPにおいても同じであった。どちらの場合も、結合したイソプロピル化シクロフルクタン6キラル選択剤を用いた。SPPに基づくCSPPに関して、高流速(例えば、3 mL/分)において分析時間あたりの効率の改善が促進されることに注目することが重要である。この利点は、多数の化合物をハイスループット分析するために有用である。

20

【0060】

図27は、時間あたりのエナンチオマー分離度(Rs)対流速のプロットである。ここでもまた、SPPは、はるかに優れている。フィブロニルについての分離度(最初に溶出したエナンチオマーに基づく)の、FPP-CSPPおよびSPP-CSPPに関する流速への依存性は、SPP-CSPPの優位性を示す。分離条件は、各CSPPについて同じである。どちらの場合も、結合したイソプロピル化シクロフルクタン6キラル選択剤を用いた。高流速(例えば、3 mL/分)において分析時間あたりの分離度の改善が促進されることに注目することが重要である。この利点は、多数の化合物をハイスループット分析するために有用である。

30

【0061】

SPPを用いて製造したCSPPが極めて高効率であり、そのCSPPを含有するカラムが、直径2 μm未満のFPPを含有するカラムよりも背圧が低いという事実のため、本出願人は、出願人らのSPPで、超高速キラル分離を容易に行うことができる。種々のキラル選択剤を用いて製造したSPP-CSPPについての例を図28~34に示す。

【0062】

図28は、イソプロピル化シクロフルクタン6に基づくSPP-CSPPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。ACN/MeOH/TFA/TEA、70/30/0.3/0.2、4.5 mL/分、22。

40

【0063】

図29は、バンコマイシンに基づくSPP-CSPPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。MeOH、5.0 mL/分、60。

【0064】

図30は、3,5-ジメチルフェニルカルバモイル化シクロフルクタン7に基づくSPP-CSPPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。Hep/EtOH、90/10、4.8 mL/分、22。

【0065】

図31は、テイコブラニンアグリコンに基づくSPPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。MeOH、4.7 mL/分、60。

【0066】

50

図32は、ヒドロキシプロピレート化 - シクロデキストリンに基づくSPPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。ACN/MeOH/TFA/TEA、97/3/0.3/0.2、4.8mL/分、60。

【0067】

図33は、テイコブラニンに基づくSPPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。水/MeOH、60/40、3.0mL/分、22。

【0068】

図34は、DNB-フェニルグリシンに基づくSPP CSPを用いた、高効率で高速なエナンチオマー分離の例を示す。ヘプタン：エタノール(95：5)、5.0mL/分、22。

【0069】

以下は、本発明によるいくつかの実施形態である。

【0070】

実施形態1。支持体とキラル固定相とを含む固定相。

【0071】

実施形態2。支持体が、表面多孔性粒子(SPP)を含む、実施形態1に記載の固定相。

【0072】

実施形態3。キラル固定相が、キラル選択剤を含む、実施形態1に記載の固定相。

【0073】

実施形態4。SPPが、約0.5μm～約20μmの粒子径を有する、実施形態2に記載の固定相。

【0074】

実施形態5。SPPが、約1.3μm～約10μmの粒子径を有する、実施形態2に記載の固定相。

【0075】

実施形態6。SPPが、約1.7μm～約5.0μmの粒子径を有する、実施形態2に記載の固定相。

【0076】

実施形態7。SPPが、約1.7、約2.7、および約4.0μmの中から選択される粒子径を有する、実施形態2に記載の固定相。

【0077】

実施形態8。SPPが、約1.7μmの粒子径を有する、実施形態2に記載の固定相。

【0078】

実施形態9。SPPが、約2.7μmの粒子径を有する、実施形態2に記載の固定相。

【0079】

実施形態10。SPPが、約4.0μmの粒子径を有する、実施形態2に記載の固定相。

【0080】

実施形態11。SPPが、約100～約300のポアサイズを有する、実施形態2に記載の固定相。

【0081】

実施形態12。SPPが、約100～約150のポアサイズを有する、実施形態2に記載の固定相。

【0082】

実施形態13。SPPが、約110～約130のポアサイズを有する、実施形態2に記載の固定相。

【0083】

実施形態14。SPPが、約120のポアサイズを有する、実施形態2に記載の固定相。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

実施形態 15。S P P が、約 $150\text{ m}^2/\text{g}$ ~ 約 $500\text{ m}^2/\text{g}$ の表面積を有する、実施形態 2 に記載の固定相。

【 0 0 8 5 】

実施形態 16。S P P が、約 $120\text{ m}^2/\text{g}$ の表面積を有する、実施形態 2 に記載の固定相。

【 0 0 8 6 】

実施形態 17。キラル選択剤が、S P P に共有結合している、実施形態 3 に記載の固定相。

【 0 0 8 7 】

実施形態 18。キラル選択剤が、オリゴ糖および誘導体、環状オリゴ糖および誘導体、ペプチドおよび誘導体、糖ペプチドおよび誘導体、大環状糖ペプチドおよび誘導体、錯体、キラルクラウンエーテル、リガンド交換体、ならびにイオン交換体の中から選択される、実施形態 3 に記載の固定相。

【 0 0 8 8 】

実施形態 19。キラル選択剤が、シクロデキストリン、誘導体化シクロデキストリン、シクロフルクタン、誘導体化シクロフルクタン、テイコブラニン、バンコマイシン、テイコブラニンアグリコン、リストセチン A、ダルババシン、ボロマイシン、DNB - フェニルグリシン、DNB - ジフェニルエチレンジアミン、DNB - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミド、DNB - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン、3 , 3 ' - ジフェニル - ビナフチル官能化 (f u n c t i o n a l i z e d) 18 - クラウン - 6、プロリン、ペニシラミン、ヒドロキシプロリン、キニーネ、誘導体化キニーネ、キニジン、および誘導体化キニジンの中から選択される、実施形態 3 に記載の固定相。

【 0 0 8 9 】

実施形態 20。表面多孔性粒子に結合したキラル選択剤を含む、表面多孔性粒子に基づくキラル固定相。

【 0 0 9 0 】

実施形態 21。キラル選択剤が、S P P に共有結合している、実施形態 20 の表面多孔性粒子。

【 0 0 9 1 】

実施形態 22。キラル選択剤が、オリゴ糖および誘導体、環状オリゴ糖および誘導体、ペプチドおよび誘導体、糖ペプチドおよび誘導体、大環状糖ペプチドおよび誘導体、錯体、キラルクラウンエーテル、リガンド交換体、ならびにイオン交換体の中から選択される、実施形態 20 の表面多孔性粒子。

【 0 0 9 2 】

実施形態 23。キラル選択剤が、シクロデキストリン、誘導体化シクロデキストリン、シクロフルクタン、誘導体化シクロフルクタン、テイコブラニン、バンコマイシン、テイコブラニンアグリコン、リストセチン A、ダルババシン、ボロマイシン、DNB - フェニルグリシン、DNB - ジフェニルエチレンジアミン、DNB - N - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフェナントレン - 4 - イル) ベンズアミド、DNB - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン、3 , 3 ' - ジフェニル - ビナフチル官能化 (f u n c t i o n a l i z e d) 18 - クラウン - 6、プロリン、ペニシラミン、ヒドロキシプロリン、キニーネ、誘導体化キニーネ、キニジン、および誘導体化キニジンの中から選択される、実施形態 20 の表面多孔性粒子。

【 0 0 9 3 】

実施形態 24。キラル選択剤が、ネイティブもしくは誘導体化シクロフルクタン、またはネイティブもしくは誘導体化シクロデキストリンである、実施形態 20 の表面多孔性粒子。

【 0 0 9 4 】

実施形態 25。誘導体化シクロフルクタンおよび誘導体化シクロデキストリンの誘導体化基が、アルカン（例えば、 $C_1 \sim C_{30}$ 直鎖アルカン、 $C_1 \sim C_{30}$ 分岐アルカン、 $C_1 \sim C_{30}$ 不飽和アルカン、 $C_1 \sim C_{30}$ 環状アルカン、ヘテロ原子（例えば、N、S、O）を含む $C_1 \sim C_{30}$ の直鎖および / または環状アルカン）、または芳香族（ベンジル、誘導体化ベンジル（例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化）、フェニル、誘導体化フェニル（例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化）、ナフチル、誘導体化ナフチル（例えば、NO₂、Cl、F、Br、CH₃ 官能化）、またはビアリアル）である、実施形態 24 に記載の表面多孔性粒子。

【0095】

実施形態 26。表面多孔性粒子に結合したキラル選択剤が、エーテル、カルバメート、チオエーテル、チオカルバメート、エステル、トリアゾール、または尿素結合によって結合する、実施形態 20 に記載の表面多孔性粒子。

【0096】

実施形態 27。キラル選択剤が、大環状糖ペプチド、錯体、およびアニオン性交換体、カチオン性交換体、または両性イオン性交換体の中から選択される、実施形態 20 に記載の表面多孔性粒子。

【0097】

実施形態 28。大環状糖ペプチドが、テイコブラニン、ボロマイシン、リストセチン A、ダルババシン、およびバンコマイシンのの中から選択される、実施形態 27 に記載の表面多孔性粒子。

【0098】

実施形態 29。錯体が、ジニトロベンゾイルフェニルグリシンである、実施形態 27 に記載の表面多孔性粒子。

【0099】

実施形態 30。アニオン性交換体が、t - ブチルカルバモイル化キニーネである、実施形態 27 に記載の表面多孔性粒子。

【0100】

実施形態 31。表面多孔性粒子およびキラル選択剤を含む、液体クロマトグラフィーキラル分離のための固定相支持体。

【0101】

実施形態 32。表面多孔性粒子に結合し、従来型の固定相支持体に対して、より高い効率、より高い分離度、より短い保持時間、および同等ないしより高い選択性を含む優れたキラルクロマトグラフィー結果をもたらす中または小サイズのキラル選択剤を有する、表面多孔性粒子。

【0102】

実施形態 33。支持体と、特に、表面多孔性粒子に結合し、または不可逆的に吸着され、ブラシ型キラル表面多孔性粒子を形成する、小さい中サイズのキラル選択剤とを含み、それによって従来型の支持体に対して、より高い効率、より高い分離度、およびより短い保持時間を含む優れたキラルクロマトグラフィー結果をもたらす、液体クロマトグラフィーキラル分離のための固定相支持体。

【0103】

実施形態 34。キラル分子のエナンチオマーが分離するように、キラル分子を含む混合物を、表面多孔性粒子に基づくキラル固定相と接触させることを含む、少なくとも 1 つのキラル分子をエナンチオ分離する方法。

【0104】

実施形態 35。オリゴ糖および誘導体、環状オリゴ糖および誘導体、ペプチドおよび誘導体、糖ペプチドおよび誘導体、大環状糖ペプチドおよび誘導体、錯体、キラルクラウンエーテル、リガンド交換体、およびイオン交換体の中からキラル選択剤を選択すること、ならびにキラル選択剤を表面多孔性粒子に共有結合させること、それによって表面多孔性粒子キラル固定相を得ることを含む、表面多孔性粒子キラル固定相の製造方法。

10

20

30

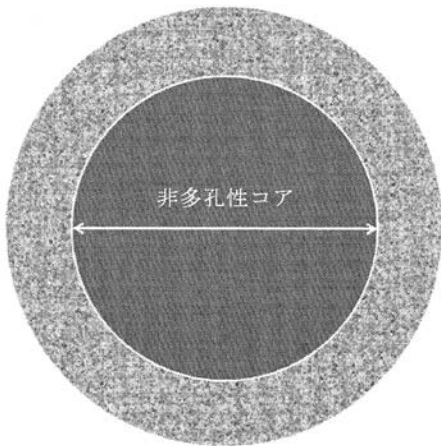
40

50

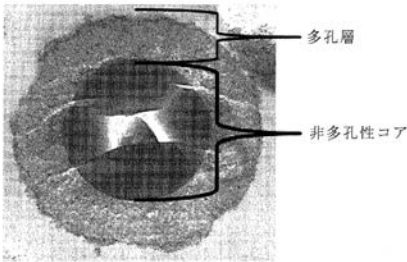
【 0 1 0 5 】

本発明の好ましい実施形態を本明細書に記載したが、本明細書に示した記載は例示にすぎない。本明細書に記載した本発明のさらなる改変に当業者は気づくであろうし、そのような全ての改変は、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲内であるとみなされる。

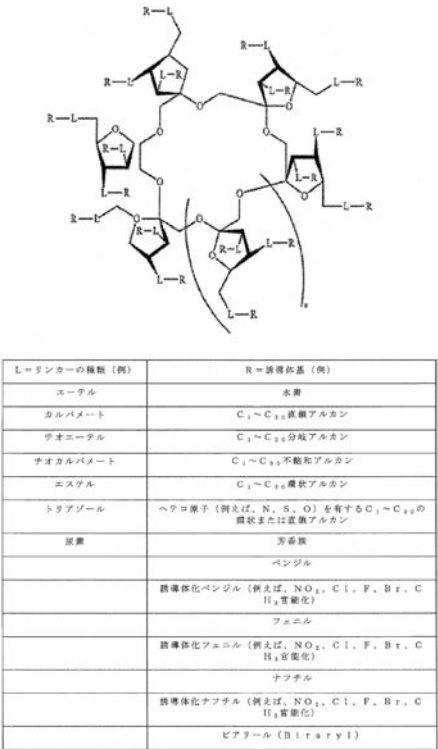
【 図 1 】



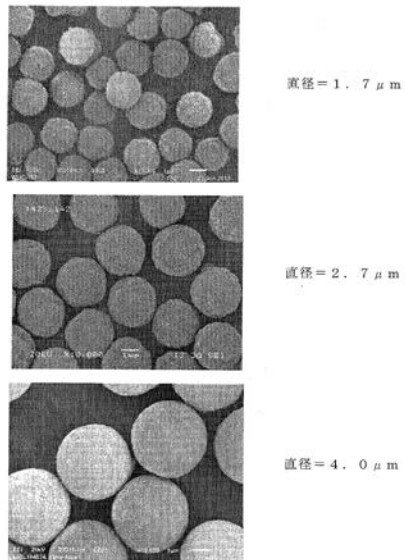
【 図 2 】



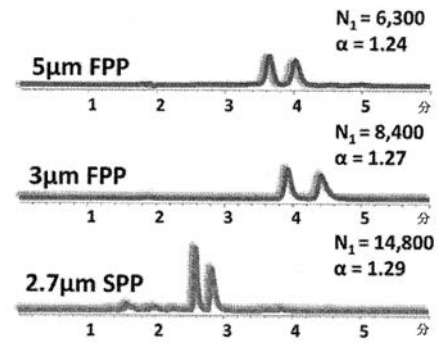
【 図 3 】



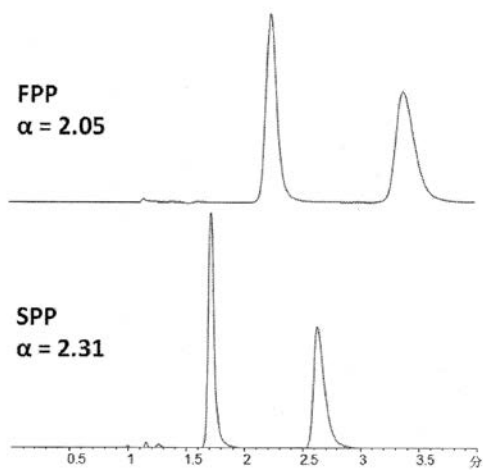
【図 9】



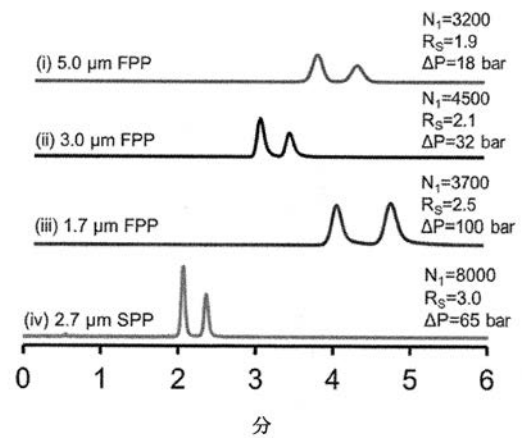
【図 10】



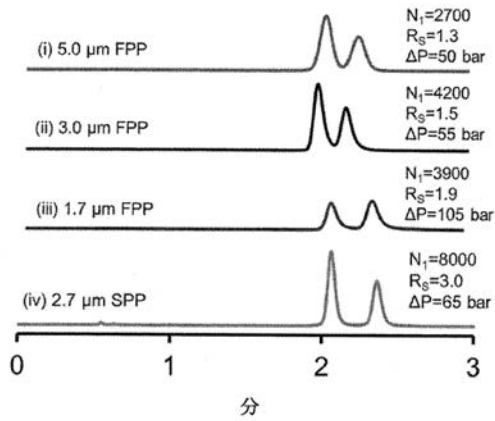
【図 11】



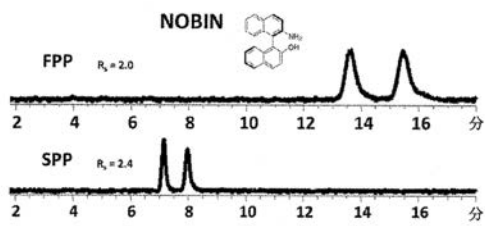
【図 12】



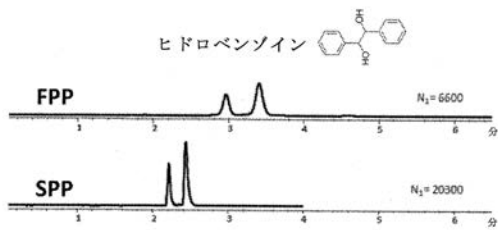
【図 13】



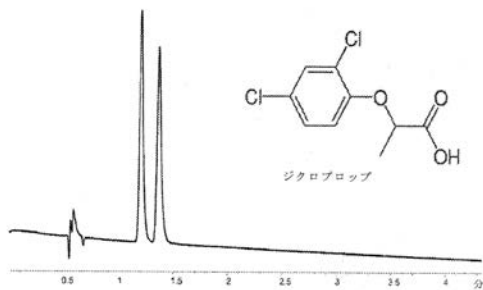
【図 14】



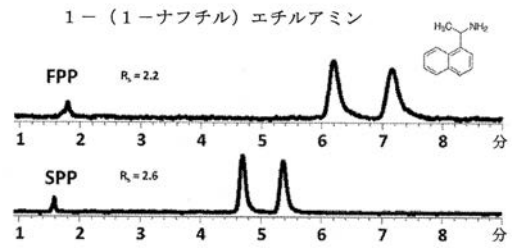
【図 17】



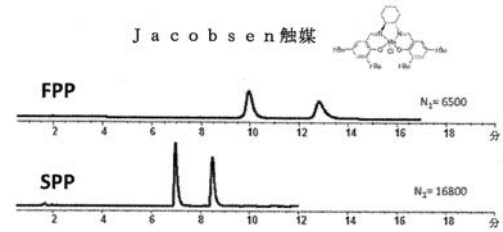
【図 18】



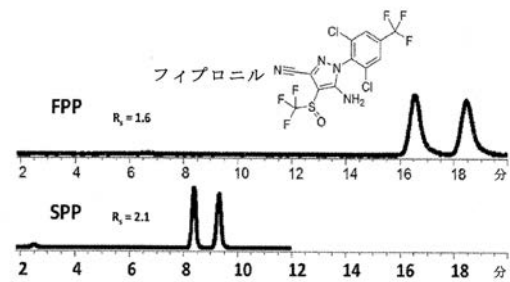
【図 15】



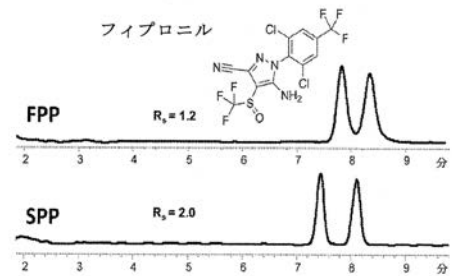
【図 16】



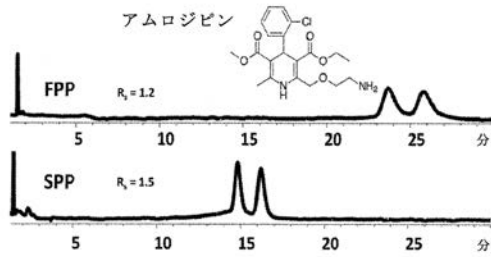
【図 19】



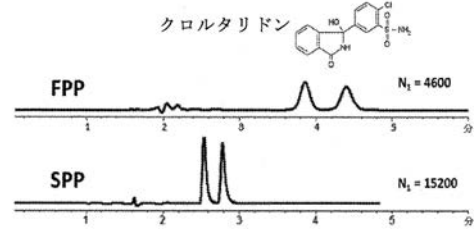
【図 20】



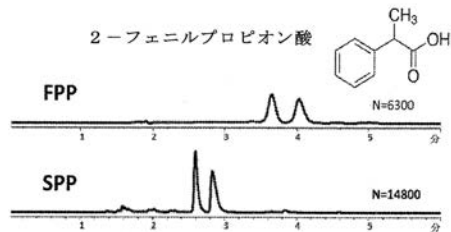
【図 2 1】



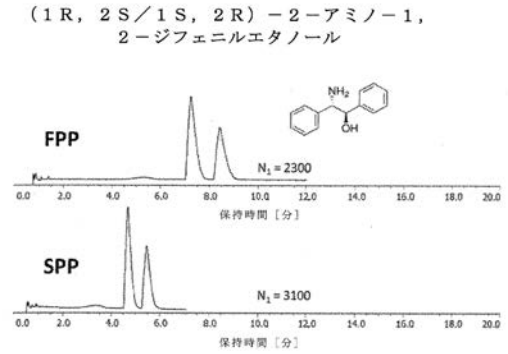
【図 2 3】



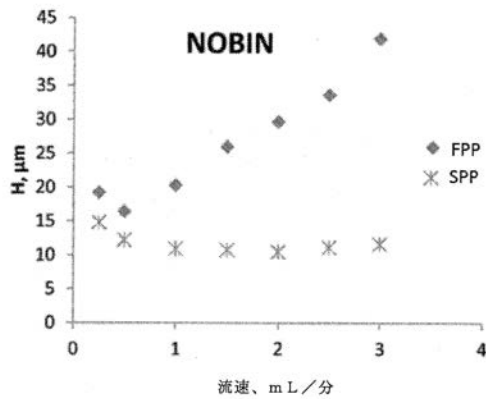
【図 2 2】



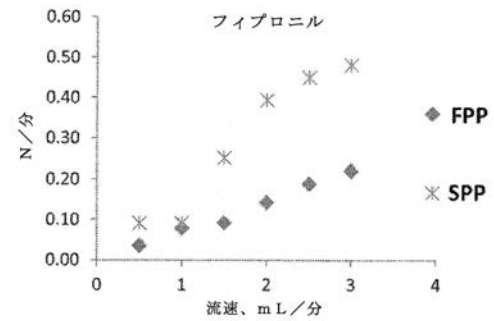
【図 2 4】



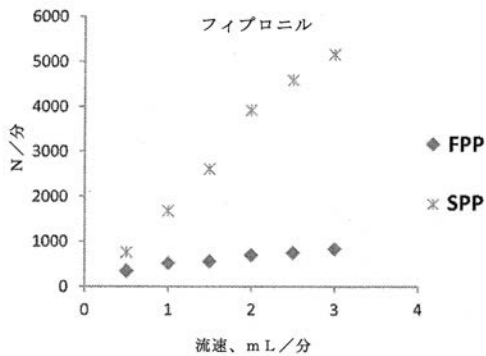
【図 2 5】



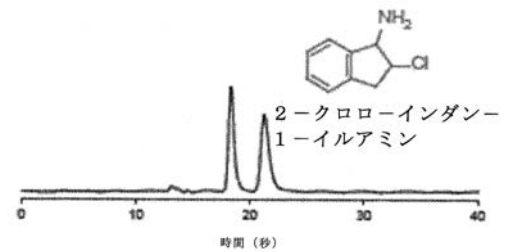
【図 2 7】



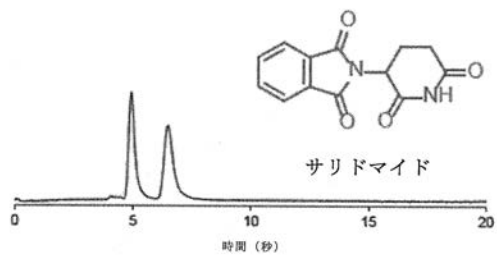
【図 2 6】



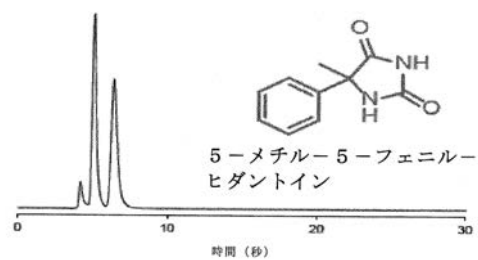
【図 2 8】



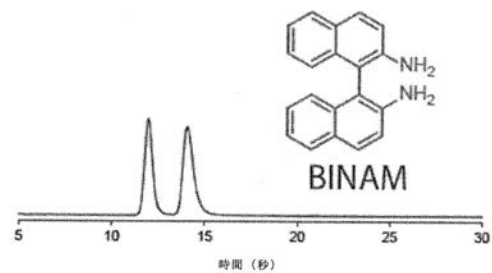
【図 29】



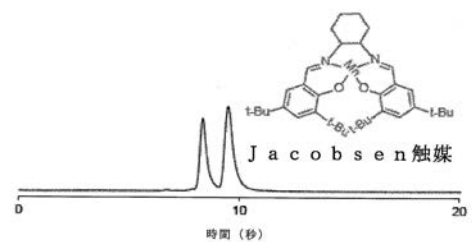
【図 31】



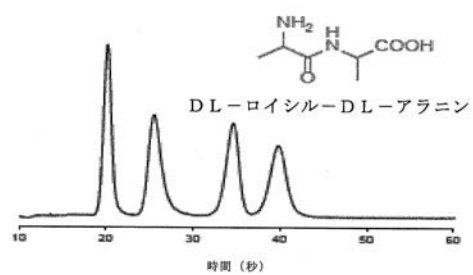
【図 30】



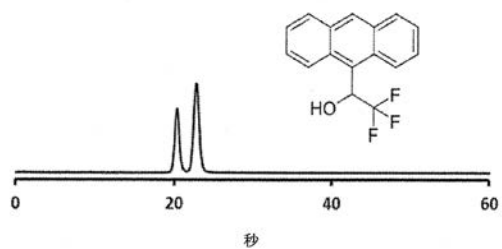
【図 32】



【図 33】



【図 34】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/041026
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - B01J 20/24 (2015.01) CPC - B01J 20/24 (2015.09) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - B01D 15/08; B01J 20/22, 20/24; C07D 311/56 (2015.01) CPC - B01D 15/08; B01J 20/22, 20/24; C07D 311/56 (2015.09)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 502/400, 401, 404; 549/286; IPC(8) - B01D 15/08; B01J 20/22, 20/24; C07D 311/56 (2015.01) CPC - B01D 15/08; B01J 20/22, 20/24; C07D 311/56 (2015.09) (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Scholar. Search terms used: superficially, porous, particle, chiral, spp, stationary, phase, covalently, bonded, chromatography		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0226054 A1 (MILLER et al) 06 September 2012 (06.09.2012) entire document	1-14, 17-28, 31-35
Y		15, 16
Y	US 2013/0112605 A1 (WYNDHAM et al) 09 May 2013 (09.05.2013) entire document	15, 16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 September 2015		Date of mailing of the international search report 20 OCT 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
B 0 1 J 20/24 (2006.01)		B 0 1 D 15/38		
		B 0 1 J 20/28		Z
		B 0 1 J 20/24		C

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 アームストロング ダニエル ダブル
 アメリカ合衆国 7 6 0 1 2 テキサス州, アーリントン, ライク シャレー シーティ 6
 1 1, エイゼットワイピー エルエルシー内

(72)発明者 ブライトバッハ ザカリー エス
 アメリカ合衆国 7 6 0 1 2 テキサス州, アーリントン, ライク シャレー シーティ 6
 1 1, エイゼットワイピー エルエルシー内

F ターム(参考) 4D017 AA03 BA03 CA14 CA17 CB01 DA03 EA05
 4G066 AA22C AB05B AB06B AB07B AB09A AB09B AB10A AB10B AB12B AB13B
 AB15B AB18A AB21B AB26A AB26B AB27B AC01B AE19C BA09 BA20
 BA23 BA26 CA19 DA07 EA01 FA03 FA14 FA21